

DOCKET NO.: 257550US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Mario PINZA, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP03/02258

INTERNATIONAL FILING DATE: March 5, 2003

FOR: USE OF AN L-ASCORBIC ACID SALT TO PREPARE A PHARMACEUTICAL COMPOSITION, FOR OPHTHALMIC TOPICAL USE, CAPABLE OF IMPROVING THE LEVEL OF L-ASCORBIC ACID IN THE EYE


**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

COUNTRY
Italy**APPLICATION NO**
MI2002A 000557**DAY/MONTH/YEAR**
15 March 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP03/02258. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423Customer Number
22850(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

MODULARIO
L.C.A. - 101

Rec'd PCT/PTO 08 SEP 2004

10/507025

*FE***Ministero delle Attività Produttive***Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività**Ufficio Italiano Brevetti e Marchi**Ufficio G2*

REC'D 1.1 APR 2003

WIPO PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: *Invenzione industriale*N. *MI2002 A 000557*

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, il

24 MAR. 2003

IL DIRIGENTE

*P. et. M. et. d.***Dr. Paolo CARLOTTI****BEST AVAILABLE COPY**

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. codice 01258691003
 Residenza ROMA
 2) Denominazione _____
 Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome MARCHI Massimo ed altri cod. fiscale _____
 denominazione studio di appartenenza MARCHI & PARTNERS S.R.L.
 via Pirelli n. 19 città MILANO cap 20124 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

vedi sopra
 via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/ci/sci) A61K gruppo/sottogruppo 31/185

"Uso di un sale dell'acido L-ascorbico per preparare una composizione farmaceutica, per uso topico oftalmico, capace di migliorare il livello di acido L-ascorbico nell'occhio"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA ____/____/____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) PINZA Mario 3) MARCHITTO Leonardo
 2) DURANDO Lucia 4) VIRNO Michele

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
1) _____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
2) _____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>

SCIoglimento RISERVE
 Data _____ N° Protocollo _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI



DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc.	N. es.	PROV	n. pag.	riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 1)	2	PROV	14	_____
Doc. 2)	0	PROV	1	disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3)	0	RIS	1	lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
Doc. 4)	0	RIS	1	designazione inventore
Doc. 5)	0	RIS	1	documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6)	0	RIS	1	autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7)	0	RIS	1	nominativo completo del richiedente

SCIoglimento RISERVE
 Data _____ N° Protocollo _____

 confronta singole priorità

8) attestati di versamento, totale Euro Centodiciotto/79 (118,79.=) obbligatorio

COMPILATO IL 14/03/2002

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

p.p. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI

CONTINUA SI/NO NO

FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. - Dr. Massimo MARCHI

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO NO

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO

MILANO

15/15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA MI2002A 000557

Reg. A.

L'anno DUEMILADUE il giorno QUINDICI del mese di MARZO

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto, presente, rogante, corredata di n. 00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

IL RAPPRESENTANTE PUR INFORMATO DEL CONTENUTO

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

DELLA CIRCOLARE N° 423 DEL 01/03/2001 EFFETTUA IL DEPOSITO CON

RISERVA DI LETTERA DI INCARICO

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI2002A.000557

REG. A

DATA DI DEPOSITO

15/03/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

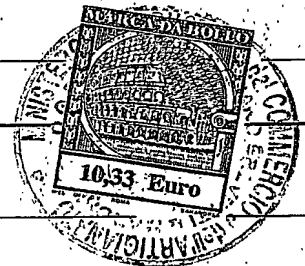
D. TITOLO

"Uso di un sale dell'acido L-ascorbico per preparare una composizione farmaceutica, per uso topico oftalmico, capace di migliorare il livello di acido L-ascorbico nell'occhio"

L. RIASSUNTO

Uso di un sale dell'acido L-ascorbico con una base organica farmaceuticamente accettabile per preparare una composizione farmaceutica, per uso topico oftalmico, capace di migliorare il livello di acido L-ascorbico in un occhio umano.

M. DISEGNO



DESCRIZIONE

Della Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal Titolo:

"Uso di un sale dell'acido *L*-ascorbico per preparare una composizione farmaceutica, per uso topico oftalmico, capace di migliorare il livello di acido *L*-ascorbico nell'occhio"

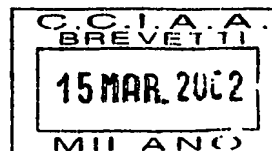
a nome : *AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.*

La presente invenzione riguarda l'uso di un sale dell'acido *L*-ascorbico con una base organica farmaceuticamente accettabile per preparare una composizione farmaceutica, per uso topico oftalmico, capace di migliorare il livello di acido *L*-ascorbico nell'occhio. Essa riguarda anche un metodo terapeutico che comprende la somministrazione topica di detto sale ad un occhio di cui si voglia migliorare il livello di acido *L*-ascorbico.

È noto che i livelli di acido *L*-ascorbico nell'umor acqueo (1,06 mmol/l; Arshinoff S.A., et al. "Ophthalmology", capitolo 4.20.2, ed. Mosby International Ltd., 1999) sono circa 20 volte più elevati (Brubaker R.F. et al. "Investigative Ophthalmology & Visual Science", giugno 2000, vol. 41, No. 7, pp.1681) di quelli presenti nella circolazione sanguigna (20-70 μ mol/l, Tavole Scientifiche Geigy, vol. 3, pag. 132, 8° edizione 1985, Ciba Geigy ed.). Nel caso della retina, i livelli di *L*-ascorbico nell'occhio sono addirittura 100 volte più elevati di quelli presenti nella circolazione sanguigna.

Nonostante che il ruolo dell'acido *L*-ascorbico nell'occhio non sia ancora stato definitivamente chiarito, si ipotizza che le sue capacità antiossidanti prevengano la cristallizzazione e l'accumulo di molecole estranee che interferirebbero con la funzione visiva.

MI 2002 A 0 0 0 5 5 7



Peraltro è stato provato che:

- il livello di acido *L*-ascorbico si riduce nell'occhio affetto da cataratta e da glaucoma, e
- la somministrazione sistemica di acido *L*-ascorbico riduce il rischio di cataratta e la pressione intraoculare nell'occhio affetto da glaucoma.

È altresì noto che alcuni farmaci somministrati per via oftalmica provocano, come effetto indesiderato, una riduzione del livello di acido *L*-ascorbico nell'occhio. Tipici esempi di farmaci che provocano tale effetto indesiderato sono gli antinfiammatori steroidei come il desametasone.

Gli inventori hanno ora trovato che il comportamento dei sali dell'acido *L*-ascorbico con metalli alcalini è inaspettatamente diverso da quello dei sali con basi organiche perché la cornea non è risultata permeabile ai primi mentre lo è ai secondi. Per quanto è noto agli inventori la marcata differenza che essi hanno riscontrato sperimentalmente (Tabella I) non era affatto prevedibile.

La somministrazione oftalmica topica di un sale dell'acido *L*-ascorbico con una base organica farmaceuticamente accettabile è, quindi, vantaggiosa nella prevenzione e nella terapia della cataratta e del glaucoma. Sarà inoltre vantaggioso combinare la somministrazione di detto sale con quella di un farmaco per uso oftalmico che provoca una riduzione dell'acido *L*-ascorbico nell'occhio così da contrastare detto effetto indesiderato di detto farmaco.

In un suo primo aspetto, la presente invenzione riguarda, quindi, l'uso di un sale dell'acido *L*-ascorbico con una base organica farmaceuticamente accettabile per preparare una composizione farmaceutica, per uso topico

oftalmico, capace di migliorare il livello di acido *L*-ascorbico in un occhio umano.

Nel corso della presente descrizione e delle rivendicazioni, il termine "migliorare" è usato in senso relativo perché quando detto sale viene somministrato a scopo terapeutico ad un occhio che presenta una carenza di acido ascorbico, senza che tale carenza sia stata provocata da un farmaco, esso ha effettivamente lo scopo di aumentare il livello di acido *L*-ascorbico nell'occhio trattato. Invece, quando detto sale viene somministrato per contrastare l'effetto indesiderato di un farmaco che riduce il livello di acido *L*-ascorbico nell'occhio, detto sale migliora il livello di acido *L*-ascorbico rispetto a quello che si raggiungerebbe se detto farmaco venisse somministrato da solo. Rientra, quindi, nella presente invenzione anche il raggiungimento di un livello intermedio fra quello più alto iniziale (basale) e quello inferiore provocato dalla somministrazione di un farmaco avente il suddetto effetto indesiderato.

Vantaggiosamente, detta base organica è scelta dal gruppo comprendente trometamina, N-metilglucosammina, lisina, arginina ed ornitina.

Particolarmente preferite sono la trometamina e la lisina.

Preferibilmente, la composizione farmaceutica secondo la presente invenzione viene preparata sotto forma di adatte forme di dosaggio comprendenti una dose efficace di almeno un sale dell'acido *L*-ascorbico con una base organica farmaceuticamente accettabile ed almeno un veicolo inerte farmaceuticamente accettabile.

Esempi di adatte forme di dosaggio sono le creme e le soluzioni sterili. Queste ultime possono essere già pronte o possono essere preparate al

momento dell'uso sciogliendo una polvere o un liofilizzato sterile in un veicolo liquido sterile farmaceuticamente accettabile.

Le forme di dosaggio possono anche contenere altri ingredienti tradizionali come: conservanti, stabilizzanti, tensioattivi, disperdenti, sali per regolare la pressione osmotica, emulsionanti, coloranti e simili.

La quantità di detto sale dell'acido *L*-ascorbico con una base organica farmaceuticamente accettabile in detto veicolo inerte farmaceuticamente accettabile è tipicamente compresa fra 0,1 e 20 mg/ml. Preferibilmente, detta quantità è compresa fra 0,2 e 10 mg/ml e, ancor più preferibilmente, fra 0,5 e 2 mg/ml.

La somministrazione del sale secondo la presente invenzione non comporta effetti indesiderati e può essere effettuata più volte al giorno. Tipicamente, detta somministrazione viene effettuata da 1 a 24 volte al giorno. Preferibilmente, da 3 a 12 volte al giorno. Tuttavia, nel caso di composizioni contenenti anche un altro farmaco, si seguirà il regime terapeutico specifico di detto farmaco.



Le forme di dosaggio della composizione farmaceutica della presente invenzione possono essere preparate secondo tecniche, ben note al chimico farmaceutico, che comprendono la miscelazione, la liofilizzazione, la dissoluzione, la sterilizzazione e simili.

Quando un sale dell'acido *L*-ascorbico con una base organica farmaceuticamente accettabile viene somministrato ad un paziente per contrastare la riduzione del livello di acido *L*-ascorbico nell'occhio provocata dalla somministrazione di un altro farmaco, può essere vantaggiosamente prevista

una singola forma di dosaggio comprendete entrambi detto sale e detto farmaco.

Un tipico esempio di tale forma di dosaggio è un collirio comprendente un farmaco antiinfiammatorio tipo desametasone ed un sale dell'acido *L*-ascorbico con una base organica farmaceuticamente accettabile secondo la presente invenzione.

Quando queste singole forme di dosaggio, che comprendono entrambi un sale dell'acido *L*-ascorbico con una base organica farmaceuticamente accettabile ed un farmaco capace di ridurre il livello di acido *L*-ascorbico nell'occhio, sono sotto forma di soluzioni acquose sterili, il sale secondo la presente invenzione può vantaggiosamente svolgere anche l'azione di tampone.

In un suo secondo aspetto, la presente invenzione riguarda un metodo terapeutico per migliorare il livello di acido *L*-ascorbico in un occhio umano, detto metodo comprendendo la somministrazione topica a detto occhio di un sale dell'acido *L*-ascorbico con una base organica farmaceuticamente accettabile.

Come già detto, la somministrazione del sale secondo la presente invenzione non comporta effetti indesiderati e può essere effettuata più volte al giorno. Tipicamente, il metodo terapeutico della presente invenzione comprende da 1 a 24 somministrazioni, preferibilmente, da 3 a 12 somministrazioni al giorno di una forma farmaceutica comprendente da 0,1 e 20 mg/ml di detto sale dell'acido *L*-ascorbico con una base organica farmaceuticamente accettabile. Preferibilmente, detta forma farmaceutica comprende da 0,2 e 10 mg/ml e, ancor più preferibilmente, da 0,5 e 2 mg/ml

di detto sale dell'acido L-ascorbico con una base organica farmaceuticamente accettabile.

Tuttavia, quando il sale secondo la presente invenzione viene somministrato in combinazione con un altro farmaco, si seguirà il regime terapeutico specifico di detto farmaco.

Valgano i seguenti esempi ad illustrare l'invenzione senza, tuttavia, limitarla.

PARTE SPERIMENTALE

Composizione A

Ascorbato di lisina	0,909 g
Natrosol 250	1,200 g
NaCl	0,350 g
Acqua distillata	q.b. a 100 ml
pH	5,3 - 5,6

Composizione B

Ascorbato di trometamina	0,838 g
Natrosol 250	1,200 g
Acqua distillata	q.b. a 100 ml
pH	5,0 - 5,6

Composizione di Confronto 1

È stato utilizzato il collirio LUXAZONE™ commercializzato in Italia dalla ditta Allergan. Detto collirio è costituito da una soluzione acquosa allo 0,2%. Gli altri ingredienti sono fosfato monosodico, solfito sodico eptaidrato, sodio cloruro, benzalconio cloruro, idrossipropilcellulosa e polisorbato 80.

Composizione di Confronto 2

Ascorbato di sodio	0,562 g
Natrosol 250	1,200 g
KH_2PO_4	1,000 g
K_2HPO_4	0,270 g
NaCl	0,250 g
Acqua distillata	q.b. a 100 ml
pH	5,0 - 5,5

SAGGIO 1

Passaggio transcorneale di acido L-ascorbico

1. Scopo della sperimentazione

Il saggio ha avuto lo scopo di verificare il passaggio di acido L-ascorbico attraverso la cornea in una condizione sperimentale di ridotto livello di acido L-ascorbico endogeno nell'umor acqueo.

Il modello sperimentale impiegato prevedeva la misura del livello di acido L-ascorbico nell'umor acqueo dapprima in condizioni basali e, poi, dopo aver indotto una riduzione del livello di acido L-ascorbico endogeno nell'umor acqueo mediante un trattamento cronico con la Composizione di Confronto 1 dell'arte nota.

Allo stesso modo è stato anche valutato l'effetto sul livello di acido L-ascorbico endogeno da parte della Composizione di Confronto 2 e delle Composizioni A e B, secondo l'invenzione.

2. Modello Sperimentale

Sono stati utilizzati conigli maschi New Zealand White (2,5-4 Kg).

Gli animali, divisi in gruppi di 3 animali ciascuno, sono stati trattati secondo il seguente schema:

Gruppo A1	: Composizione di Confronto 1
Gruppo A2	: Composizione di Confronto 1 + Composizione di Confronto 2
Gruppo B1	: Composizione di Confronto 1
Gruppo B2	: Composizione di Confronto 1 + Composizione A dell'invenzione
Gruppo C1	: Composizione di Confronto 1
Gruppo C2	: Composizione di Confronto 1 + Composizione B dell'invenzione

Gli animali sono stati trattati topicamente (100 µl/occhio) su entrambi gli occhi 3 volte al giorno per circa 2 settimane.

La misurazione del livello di acido *L*-ascorbico endogeno nell'umor acqueo è stata effettuata prima dell'inizio del trattamento (valore basale) e dopo 2 settimane dall'inizio del trattamento (14°giorno).

Il livello dell'acido *L*-ascorbico endogeno è stata misurata sull'umor acqueo prelevato per paracentesi, sotto anestesia sistemica e topica, alternativamente dall'occhio destro e sinistro.

La determinazione dell'acido *L*-ascorbico è stata effettuata mediante un riflettometro Merck RQflex® plus operando secondo il test Merck 1.16981.0001 che si basa sulla proprietà dell'acido ascorbico di ridurre l'acido molibdofosforico giallo in fosfomolibdeno blu e sulla misurazione riflettometrica di quest'ultimo.

3. Risultati



I livelli di acido *L*-ascorbico (mg/l) nell'umor acqueo di coniglio misurate al giorno 0 ed al giorno 14 sono mostrate nella seguente tabella in cui il valore tra parentesi indica la variazione verso la lettura basale.

Tabella I

Gruppo	Giorno 0	Giorno 14
A1	211	68 (-68%)
A2	197	63 (-68%)
B1	192	49 (-74%)
B2	198	78 (-61%)
C1	149	69 (-53%)
C2	162	101(-38%)

I suddetti risultati mostrano che:

- nel gruppo A1 è stata misurata, dopo 14 giorni di trattamento con solo desametasone (Composizione di Confronto 1), una marcata riduzione (68%) del livello di acido *L*-ascorbico endogeno;
- nel gruppo A2 tale riduzione non è stata contrastata dalla contemporanea somministrazione di un sale dell'acido ascorbico con una base inorganica (ascorbato di sodio: Composizione di Confronto 2);
- nel gruppo B1 la riduzione del livello di acido *L*-ascorbico endogeno dopo 14 giorni di trattamento con solo desametasone (Composizione di Confronto 1) è risultata del 74%;
- nel gruppo B2 tale riduzione è stata contrastata dalla contemporanea somministrazione di un sale dell'acido ascorbico con una base organica (ascorbato di lisina: Composizione A). Infatti, in questo caso, la riduzione

del livello di acido *L*-ascorbico endogeno dopo 14 giorni di trattamento è risultata del 61%, anziché del 74%;

- nel gruppo C1 la riduzione del livello di acido *L*-ascorbico endogeno dopo 14 giorni di trattamento con solo desametasone (Composizione di Confronto 1) è risultata del 53%;
- nel gruppo C2 tale riduzione è stata efficacemente contrastata dalla contemporanea somministrazione di un sale dell'acido ascorbico con una base organica (ascorbato di trometamina: Composizione B). Infatti, la riduzione del livello di acido *L*-ascorbico endogeno dopo 14 giorni di trattamento è risultata solo del 38 %, anziché del 53 %.

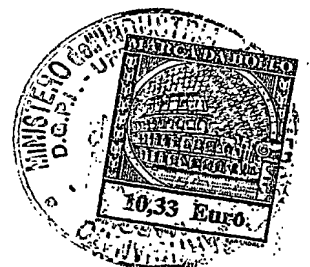
I suddetti risultati provano quindi che, a differenza dei sali con basi inorganiche, i sali dell'acido ascorbico con basi organiche passano attraverso la cornea. Tale effetto è risultato particolarmente marcato nel caso del sale di trometamina.

RIVENDICAZIONI

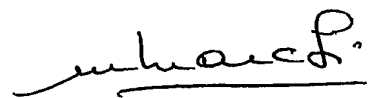
1. Uso di un sale dell'acido *L*-ascorbico con una base organica farmaceuticamente accettabile per preparare una composizione farmaceutica, per uso topico oftalmico, capace di migliorare il livello di acido *L*-ascorbico in un occhio umano.
2. Uso secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detta base organica è scelta dal gruppo comprendente trometamina, N-metilglucosammina, lisina, arginina ed ornitina.
3. Uso secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detta base organica è la trometamina o la lisina.
4. Uso secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni da 1 a 3, caratterizzato dal fatto che detta composizione è una crema o una soluzione sterile.
5. Uso secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni da 1 a 4, caratterizzato dal fatto che detta composizione comprende da 0,1 e 20 mg/ml di detto sale dell'acido *L*-ascorbico con una base organica farmaceuticamente accettabile ed almeno un veicolo inerte farmaceuticamente accettabile.
6. Uso secondo la rivendicazione 5, caratterizzato dal fatto che detta composizione comprende da 0,2 e 10 mg/ml di detto sale dell'acido *L*-ascorbico con una base organica farmaceuticamente accettabile ed almeno un veicolo inerte farmaceuticamente accettabile.
7. Uso secondo la rivendicazione 5, caratterizzato dal fatto che detta composizione comprende da 0,5 e 2 mg/ml di detto sale dell'acido *L*-

ascorbico con una base organica farmaceuticamente accettabile ed almeno un veicolo inerte farmaceuticamente accettabile.

8. Uso secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni da 1 a 7, caratterizzato dal fatto che detta composizione è un collirio sterile comprendente un sale dell'acido L-ascorbico con lisina o con trometamina.
9. Uso secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che detta composizione comprende anche un farmaco antiinfiammatorio.
10. Uso secondo la rivendicazione 9, caratterizzato dal fatto che detto farmaco antiinfiammatorio è il desametasone.
11. Un metodo terapeutico per migliorare il livello di acido L-ascorbico in un occhio umano, detto metodo comprendendo la somministrazione topica a detto occhio di un sale dell'acido L-ascorbico con una base organica farmaceuticamente accettabile.
12. Il metodo della rivendicazione 1, in cui detta base organica è scelta dal gruppo comprendente trometamina, N-metilglucosammina, lisina, arginina ed ornitina.
13. Il metodo della rivendicazione 1, in cui detta base organica è la trometamina o la lisina.
14. Il metodo delle rivendicazioni da 11 a 13, comprendente la somministrazione da 1 a 24 volte al giorno di una forma di dosaggio farmaceutica sterile comprendente da 0,1 e 20 mg/ml di detto sale.
15. Il metodo delle rivendicazioni da 11 a 13, comprendente la somministrazione da 3 a 12 volte al giorno di una forma di dosaggio farmaceutica sterile comprendente da 0,1 e 20 mg/ml di detto sale.



16. Il metodo delle rivendicazioni da 11 a 13, comprendente la somministrazione da 1 a 24 volte al giorno di una forma di dosaggio farmaceutica sterile comprendente da 0,2 e 10 mg/ml di detto sale.
17. Il metodo delle rivendicazioni da 11 a 13, comprendente la somministrazione da 3 a 12 volte al giorno di una forma di dosaggio farmaceutica sterile comprendente da 0,2 e 10 mg/ml di detto sale.
18. Il metodo delle rivendicazioni da 11 a 13, comprendente la somministrazione da 1 a 24 volte al giorno di una forma di dosaggio farmaceutica sterile comprendente da 0,5 e 2 mg/ml di detto sale.
19. Il metodo delle rivendicazioni da 11 a 13, comprendente la somministrazione da 3 a 12 volte al giorno di una forma di dosaggio farmaceutica sterile comprendente da 0,5 e 2 mg/ml di detto sale.
20. Il metodo delle rivendicazioni da 11 a 19, comprendente anche la somministrazione topica oftalmica di un antiinfiammatorio.
21. Il metodo delle rivendicazioni da 11 a 20, comprendente anche la somministrazione topica oftalmica di desametasone.


Dr. Massimo MARCHI

